

·专题笔谈·

磁共振或超声用于前列腺癌人群筛查的 “IP1-PROSTAGRAM 研究”解读

崔玉双, 曹煜东, 王硕, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是老年男性最常见的恶性肿瘤之一。早期前列腺癌通常无明显的临床症状, 以前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 为基础的早期筛查被证实可以降低 PCa 的死亡率, 但可能造成过度诊断和过度治疗等负面效应。近年来, 经直肠超声 (trans rectal ultra sound, TRUS) 及多参数磁共振成像 (multiparametric magnetic resonance imaging, mp-MRI) 技术被越来越多地用于 PCa 的早期诊断及前列腺穿刺引导, 但这些影像学技术在以人群为基础的前列腺癌筛查中的应用价值尚不明确。基于此, 来自英国帝国理工大学的 David 等团队发起了一项前瞻性多中心的队列研究 IP1-PROSTAGRAM, 对比双参数核磁共振成像 (biparametric magnetic resonance imaging, bpMRI) 或超声弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 与单纯 PSA 检测在前列腺癌人群筛查中的应用价值。该研究发现, 相比于 PSA ≥ 3 ng/ml, 以 MRI PI-RADS 4~5 分作为阳性阈值可以显著增加临床显著性前列腺癌 (clinically significant prostate cancer, csP-Ca) 的检出率, 同时并不会增加前列腺穿刺人数和非 csPCa (non-csPCa) 的检出率。而超声相比于单纯 PSA 检测并没有表现出更好的预测价值。本文对 IP1-PROSTAGRAM 研究的方法、结果和意义进行解读。

关键词: 前列腺癌; 筛查; 前列腺特异性抗原; 经直肠超声检查; 磁共振成像

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-020-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.05

Interpretation of the IP1-PROSTAGRAM study of magnetic resonance or ultrasound for screening men with prostate cancer

Cui Yushuang, Cao Yudong, Wang Shuo, Du Peng

Department of Urology, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Corresponding author: Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com

Abstract: Prostate Cancer (PCa) is one of the most common malignancies in elderly men. Early prostate cancer usually has no obvious clinical symptoms, and prostate-specific antigen (PSA) based early screening has been confirmed to reduce the mortality of PCa, but it may lead to overdiagnosis and overtreatment and other negative effects. In recent years, trans rectal ultra sound (TRUS) and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) technology has been increasingly used in the early diagnosis of PCa and the guidance of prostate puncture, but the application value of these imaging techniques in population-based prostate cancer screening remains unclear. Based on this, David et al., from Imperial University London, UK, conducted a prospective multicenter cohort study, IP1-PROSTAGRAM study, to compare the biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) or shear wave elastography (SWE) versus PSA alone in prostate cancer screening. The results of this study found that, compared with PSA ≥ 3 ng/ml, taking MRI score 4~5 as a positive threshold can significantly increase the detection rate of clinically significant prostate cancer (csPCa). Meanwhile, it does not increase the number of prostate punctures

崔玉双和曹煜东对本文有同等贡献

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2022-1G-1021)

*通信作者: 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

and the detection rate of non-csPca. Compared with PSA alone, ultrasound did not show better predictive value. This paper will interpret the methods, results and significance of IP1-PROSTAGRAM study.

Keywords: Prostate cancer; Screening; Prostate-specific antigen; Transrectal ultrasound examination; Magnetic resonance imaging

2021年,英国帝国理工大学的Eldred-Evans等^[1]在*JAMA Oncology*杂志发表了IP1-PROSTAGRAM研究成果,这项前瞻性多中心的队列研究对比了双参数核磁共振成像(biparametric magnetic resonance imaging, bpMRI)或剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)与单纯前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检测在前列腺癌(prostate cancer, Pca)人群筛查中的应用价值^[2]。本文对该研究的方法、结果和意义进行介绍和解读如下。

1 研究背景

Pca是老年男性最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率分别位列全球男性恶性肿瘤的第2位和第5位^[3]。血清PSA筛查是最常用的Pca筛查手段,在20世纪90年代初开始广泛应用于欧美国家,随后Pca的发病率逐年迅速上升^[4]。但目前前列腺、肺、结肠和卵巢癌筛查试验(prostate, lung, colorectal, ovarian cancer screening trial, PLCO)、欧洲前列腺癌筛查随机研究(European randomized study of screening for prostate cancer, ERSPC)、英国的PSA检测前列腺癌的集群随机试验(prostate specific antigen, CAP)三项国际大规模人群PSA筛查的随机对照研究结果显示PSA筛查对降低Pca特异性死亡率改善有限,却能造成大量非临床显著性前列腺癌(Non-clinically significant prostate cancer, non-csPca)的检出,造成过度穿刺、过度诊断和过度治疗的问题^[5-7]。因此,亟需针对Pca展开更佳精准有效的筛查手段,以减少假阳性和假阴性,提高筛查效率。

近年来多种影像学技术被发现在前列腺癌早期诊断中具有应用价值。SWE是一种新超声成像模式,能够实时、全幅、全定量地显示组织的弹性。与传统的弹性成像方法不同,SWE不需要人工加压及测量组织形变,而是直接通过实时彩色编码组织弹性图显示组织越硬,组织受刺激时产生的形变越小,从而能够提高对肿瘤的良、恶性鉴别能力^[8-9]。临床上已应用于多种器官肿瘤的检查。MRI被越来越多地用于Pca

的诊断,但多参数MRI检查时间较长且需要使用钆造影剂。因此,多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mp-MRI)更多用于高度怀疑Pca的患者。相比之下,bpMRI检查时间较短且不涉及造影剂,较适用于Pca患者的筛查^[10]。

基于此,Eldred-Evans等的研究团队发起了IP1-PROSTAGRAM研究,用于评估对比bpMRI、超声和PSA检测在人群Pca筛查中的应用价值。

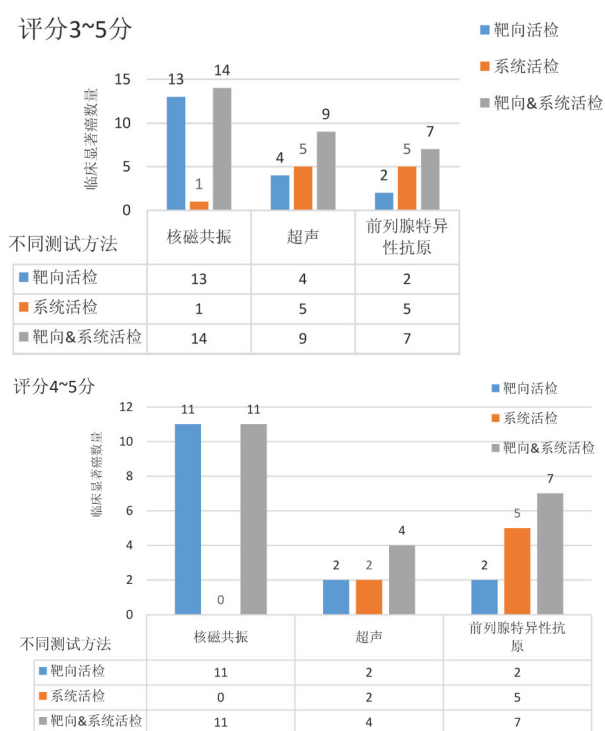
2 研究方法和结果

2.1 研究设计 该研究于2018年10月10日至2019年5月15日期间实施,是一项前瞻性、盲法、基于人群的Pca筛查队列研究,在英国的7个初级保健诊所和2个成像中心开展。纳入标准包括69岁以上男性和预期寿命至少10年。筛查方案:所有参与者都进行PSA检查、bpMRI和TRUS筛查。其中PSA \geq 3 ng/ml被定义为阳性。超声采用5分法评分系统进行报告,SWE使用世界医学和生物学超声联合会指南进行评分,数值越高表示临床显著Pca的可能性越大。其中,以3分(可疑癌)和4分(可能的临床显著癌)进行二分,评分 \geq 该值定义判定为超声结果阳性。bpMRI则采用前列腺影像报告和数据系统(prostate imaging reporting and data system version 2.1, PI-RADS v2.1)标准进行评分,同样以3分(不明确)和4分(可能的csPca)进行二分,评分 \geq 该值定义为MRI结果阳性。如果任一检测结果为阳性,则进行经会阴共12针的系统穿刺。如果超声或MRI其中任一影像学结果阳性,则额外进行融合靶向活检;若超声和MRI同时阳性,则额外进行两种靶向融合穿刺(先后顺序由计算机随机决定)。该研究的主要研究终点是MRI或超声检查或PSA检查的阳性结果比例。次要研究终点是每个检测手段中检测到csPca和非csPca(non-csPca)的男性数量。csPca定义为Gleason评分为3+4或更高。

2.2 研究结果汇总和分析 ①整体情况:本研究最终共408例同意并有资格接受所有筛查试验。其中,72例(17.7%)MRI评分为3~5分,96例(23.7%)的超声结果为阳性(评分3~5分),40例(9.9%)

PSA检测结果阳性。如果将MRI和超声检查的阳性判定阈值设置在4~5分,共43例(10.6%)的MRI为阳性,52例(12.8%)超声为阳性,均与PSA结果相似。②活检结果:在靶向联合系统穿刺中,共发现37例PCa,包括17例csPCa和20例non-csPCa。在17例确诊的csPCa患者中,共有7例患者PSA≥3 ng/ml;14例患者MRI评分3~5分,11例患者MRI评分4~5分;9例患者超声评分3~5分,4例患者超声评分4~5分。在确诊的20例non-csPCa患者中,共6例患者PSA≥3 ng/ml,7例MRI评分3~5分,5例MRI评分4~5分,13例超声评分3~5分,7例超声评分4~5分。在由靶向穿刺活检确诊的csPCa患者中,共13例为MRI评分3~5分,11例为MRI评分4~5分;4例为超声评分3~5分,2例为超声评分4~5分。在由系统活检确诊的csPCa患者中,仅1例患者MRI评分为3~5分,5例超声评分为3~5分,2例超声评分为4~5分。在MRI评分为4~5分的受试者中,系统活检未能发现额外csPCa。而在仅PSA阳性的人群中,系统活检共检测到5例csPCa(表1)。在整个试验过程中未发生严重不良事件,最常见的不良事件是与前列腺穿刺相关的疼痛或焦虑。

表1 PSA检查、bpMRI和TRUS对临床显著性前列腺癌的检出率比较



3 研究意义

ERSPC研究结果显示,需进行781例PSA检

测,检出共27例PCa患者,才能避免1例PCa患者死亡,可见单纯的PSA筛查策略缺乏精准性^[7]。近年来,以MRI、超声为主的影像学检查被发现在PCa早期诊断和穿刺活检中具有很高的应用价值^[11]。但这些影像学检查用于人群前列腺癌筛查中的效果,以及与PSA检测对比是否可以提高筛查效率尚不明确。

IP1-PROSTAGRAM研究中,应用4或5分来定义MRI阳性,相比于单独PSA≥3 ng/ml,可以提高csPCa的检出率,同时不会增加活检人数以及non-csPCa的检出,是更有效率的筛查手段。研究结果还表明,与单独PSA检测相比,超声检查并没有显示出更好的筛查诊断效能。将bp-MRI用于前列腺癌筛查可能部分解决既往基于人群的PSA筛查带来的过度穿刺、过度诊断和过度治疗问题。尽管目前学术界普遍认为mp-MRI具有相对较高的敏感度,但bp-MRI已被证实其应用潜能并不逊于mp-MRI。结合2021年发表的STHLM3-MRI研究^[11],在以人群为基础的PCa筛查工作中,相比于单纯的PSA筛查,PSA初筛阳性的基础上应用bpMRI进行筛查,并结合MRI靶向融合穿刺,可以显著减少无临床显著意义PCa的检出和过度穿刺,同时保证了csPCa的检出率,验证了bpMRI在人群筛查中的有效性。同时,后续研究提示PSA+bpMRI的筛查策略相比于单纯PSA筛查也更具有卫生经济学效益^[12]。

需要引起注意的是,bp-MRI对图像质量和放射科医生的诊断水平要求较高。如果未来bp-MRI被广泛用于PCa筛查,还需要进一步的工作和研究来解决不同影像学医生之间阅片诊断水平高度的差异性。此外,目前广泛应用的前列腺影像报告和数据库系统(PI-RADS V2.1)评分系统更多是用于评估mp-MRI在疑似PCa的男性中的应用,因此该系统用于在发病率明显更低的普通男性人群中可能需要进一步的修改。IP1-PROSTAGRAM研究是第一项将新影像学MRI技术用于PCa筛查并与PSA进行比较的研究。此外,该研究通过设置不同的影像学评分阈值,分别评估诊断效能,研究结果对未来PCa影像学筛查的策略制定提供了重要参考。

参考文献:

[1] Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1- PROSTAGRAM Study [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(3): 395-402.
 [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics

- 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] Catalona WJ. Prostate Cancer Screening [J]. *Med Clin North Am*, 2018, 102(2): 199–214.
- [4] Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years [J]. *Cancer*, 2017, 123(4): 592–599.
- [5] Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 883–895.
- [6] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up [J]. *Lancet*, 2014, 384(9959): 2027–2035.
- [7] Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, et al. Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography [J]. *Radiology*, 2015, 275(1): 280–289.
- [8] Woo S, Kim SY, Cho JY, et al. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study [J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(3): 346–355.
- [9] Xu L, Zhang G, Shi B, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 90.
- [10] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191–2194.
- [11] Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10): 908–920.
- [12] Hao S, Heintz E, Östensson E, et al. Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(1): 12–19.